

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N^o 196

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Céline FINKELSTÈNE

Née le 30 juillet 1908, à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée de Puériculture de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDOSE SALICYLÉE

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Céline FINKELSTÈNE

Née le 30 juillet 1908, à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée de Puériculture de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDOSE SALICYLÉE

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

	MM
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	UEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DU'AILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE... .. Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER ..	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*En témoignage de reconnaissance pour
tout ce qu'ils ont fait pour nous.*

A MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD

*Qui a inspiré et guidé cette thèse.
Avec notre profonde et respectueuse
reconnaissance pour la grande bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée.*

A NOS MAÎTRES

M. LE DOCTEUR P. HALBRON

M. LE DOCTEUR H. JANET

*En témoignage de notre respectueux
dévouement.*

A NOS AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR HARTMANN

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Externat :

M. LE PROFESSEUR BRINDEAU

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HUTINEL (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR LOUSTE

M. LE DOCTEUR RICHE

A M. LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE SALICYLÉE

INTRODUCTION

Lorsque l'emploi du salicylate de soude fut préconisé en France par Germain Sée (Communication à l'Académie de Médecine en juin 1877), malgré l'amélioration considérable que cette médication devait apporter dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, son introduction rencontra, au début, une vive résistance.

Cette médication, en effet, qui pour être active devait être donnée à doses élevées, n'était pas sans comporter quelques manifestations d'intolérance, autrement dit d'intoxication.

Parmi ces troubles, il en est un qui, signalé depuis longtemps, semble avoir été quelque peu oublié : ce sont les accidents *d'acidose*.

Ces accidents qui s'annoncent cliniquement par une dyspnée de Kussmaül peuvent être rattachés à leur véritable cause par la mise en œuvre de tous les procédés dont nous disposons à l'heure actuelle pour l'étude du déséquilibre acido-basique.

La connaissance de l'*acidose salicylée* n'a pas qu'un intérêt d'ordre physio-pathologique ; au point de vue pratique, l'acidose est, en effet, une complication grave du traitement salicylé comportant une conduite thérapeutique précise.

HISTORIQUE

Les premières observations relatives à l'acidose salicylée remontent à 1882. A cette époque, Quincke, traitant des diabétiques par le salicylate constate dans certains cas une dyspnée à type de Kussmaül avec respiration ample et profonde évoquant celle du coma diabétique. Les retrouvant chez des sujets non diabétiques traités au salicylate, il les attribue à l'intoxication médicamenteuse, mais ne songe pas à rapporter « cette dyspnée salicylique » à l'acidose salicylée.

C'est surtout depuis une trentaine d'années que l'acidose en rapport avec la médication salicylée prend le caractère d'une entité clinique.

D. B. Lees qui préconise de fortes doses de salicylate mentionne chez un jeune rhumatisant de 5 ans, traité, des symptômes ressemblant à ceux d'un coma diabétique au début. Éliminant le diabète par l'absence de sucre urinaire, et bien que ne recherchant point les corps cétoniques, Lees n'hésite pas à considérer ce coma avec dyspnée comme une manifestation évidente d'intoxication acide et, comme conséquence, dès 1903 il ajoute, à titre préventif, au salicylate, une dose double de bicarbonate de soude.

Le tableau clinique de l'acidose salicylée est complété par Langméad dans un travail aujourd'hui classique :

Langmead, frappé par le cas de Lees, recueille à son tour, en 1906, 7 observations concernant, toutes, des enfants ; il fait une étude clinique soignée de l'acidose salicylée, attirant l'attention sur l'odeur spéciale de l'haleine, sur la présence de corps cétoniques dans les urines. Il accuse la constipation de favoriser l'acidose. Après Lees, il insiste sur l'utilité de fortes doses de bicarbonate à titre préventif et curatif.

Les conclusions pratiques de Langmead sont confirmées par Lees et Mackensie ; partisans de la méthode salicylée massive, ils insistent sur la nécessité d'associer au salicylate des doses suffisantes de bicarbonate de soude et précisent qu'il « est nécessaire que l'urine du malade devienne franchement alcaline ».

Ehrmann, en 1907, va au-delà des vues de Langmead et englobe, sans distinction, tous les accidents salicylés pour les rapporter à l'acidose. Il engage, néanmoins, à donner de fortes doses de salicylate mais à alcaliniser parallèlement l'organisme. Il démontre, en outre, que les fortes doses de bicarbonate favorisent l'élimination du salicylate.

Par la suite, si l'association alcalino-salicylée devient la règle pour la plupart des praticiens, ceux-ci, par contre, paraissent perdre de vue sa véritable raison et l'observent plus pour obvier aux troubles d'irritation gastrique que pour prévenir la possibilité d'un déséquilibre humoral.

Cet oubli est d'autant plus curieux que l'on retrouve l'opinion de Langmead reproduite dans la plupart des traités de thérapeutique.

Il est curieux également de remarquer que les importants travaux consacrés, dans ces dernières années, aux troubles de l'équilibre acido-basique et aux formes étiologiques de l'acidose, laissent à peu près complètement dans l'ombre l'acidose due au salicylate.

Pourtant l'acidose, vue cliniquement, est confirmée, grâce aux techniques modernes (recherche de la réserve alcaline, des stigmates urinaires) par quelques auteurs, en particulier par Danielopolu (1923) et Delore (1925).

A l'exemple d'Ehrmann, ceux-ci englobent tous les accidents d'intoxication salicylée dans l'acidose ; ils recommandent la méthode alcalino-massive à laquelle Danielopolu associe un régime anticétogène.

Plus récemment, en 1932, MM. P. Halbron, H. Bénard et F.-P. Merklen reviennent sur la question d'acidose salicylée à propos d'un cas observé chez une jeune rhumatisante de 19 ans, soumise au traitement salicylé et chez laquelle ce traitement détermine un état comateux avec dyspnée de Kussmaül et présence de corps cétoniques dans les urines.

Les auteurs concluent à une acido-cétose provoquée par l'administration de salicylate de soude ; en outre, ils croient devoir séparer cette acido-cétose des autres manifestations d'intoxication salicylée.

OBSERVATIONS

Nous reproduisons l'observation d'un cas typique d'acidose salicylée, étudiée par MM. Paul Halbron, Henri Bénard, et Félix-Pierre Merklen, à qui nous devons la très grande obligeance de nous avoir autorisé d'en faire état dans cet ouvrage.

* * *

La malade M^{lle} M... (Marguerite) âgée de dix-neuf ans, entre dans le service de notre excellent maître M. Halbron, à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Marie, le 25 septembre 1930. Elle n'avait jamais été malade, et c'est depuis quelques jours seulement qu'elle avait été prise de malaise général, de fatigue, de troubles digestifs avec vomissements.

A l'entrée, sa température était à 38°, et après une rémission passagère à 37,2 et 37,3 le 25 au soir et le 26 au matin, elle était remontée à 38° le 26 au soir, à 39°4 le 27, ensuite elle s'était mise à osciller entre 38°5 et 39°8 jusqu'au 4 octobre.

Cette évolution fébrile ne s'accompagnait d'aucune localisation nette ; les troubles digestifs avaient disparu et la malade n'avait plus vomi depuis son entrée à l'hôpital ; elle n'avait ni diarrhée, ni constipation ; l'examen des

poumons, du cœur, du système nerveux, des urines ne relevait rien d'anormal ; régulièrement réglée, la malade accusait quelques pertes blanches, sans caractères précis.

Le diagnostic restait en suspens, et l'on était en somme en présence d'un tableau d'infection générale, sans aucun signe de localisation, avec un léger amaigrissement. Il n'y avait pas d'angine, mais on avait été frappé par la pâleur et l'anémie accentuées de la malade.

Une hémoculture faite le 2 octobre resta négative. Un examen des urines prélevées aseptiquement, ne donnait également, le 3 octobre, aucun renseignement précis : il n'y avait pas de colibacilles, ni d'autres germes microbiens dans le culot urinaire.

Mais le 3 octobre, le tableau clinique se précise : des douleurs apparaissent, localisées au genou gauche, accompagnées de gonflement de cette région, d'hydarthrose avec choc rotulien, d'un point douloureux net sur les insertions musculaires de la tête du péroné, sans aucune réaction ganglionnaire. On institue immédiatement un traitement salicylé (2 grammes par voie veineuse, 8 grammes par voie buccale avec une dose équivalente de bicarbonate de soude) aussitôt, les douleurs disparaissent, le fièvre fléchit, et la température descend à 38°7 le 3 au soir, à 38° le 4 au matin, et après quelques oscillations, ne dépassant 38° que le 7 au soir, elle se stabilise à 37°-37°5 à partir du 9 octobre.

Malgré cette heureuse influence de la médication salicylée sur les douleurs articulaires et sur la courbe thermique, un souffle systolique de la pointe apparaît : il est d'abord doux, se propage peu vers l'aisselle ; peu à peu, il se précise, et il prendra ultérieurement tous les caractères d'un souffle mitral organique. Le 10 octobre, on note en outre un frottement mésosystolique, qui ne tarde pas à

disparaître, et un dédoublement du 2^e bruit, qui persiste, au contraire, et annonce la lésion de sténose qui se surajoutera à l'insuffisance mitrale.

Le 8 octobre, quelques nausées, quelques brûlures gastriques font abandonner la voie buccale dans l'administration du salicylate et la font remplacer par la voie rectale. Le 13 octobre, on cesse les 2 grammes de salicylate de soude intra-veineux, mais on élève la dose donnée par lavement de 8 à 12 grammes. Il est important de noter que l'administration de bicarbonate de soude fut cessée du jour où l'on remplaça la voie buccale par la voie rectale, et que la disparition presque immédiate de tous les troubles digestifs semblait indiquer l'inutilité de la continuation de cette médication alcaline.

Le 18 octobre, on est frappé par l'altération en apparence inexplicable de l'état général : le température est restée normale, il n'y a aucune localisation articulaire nouvelle, aucune aggravation des lésions cardiaques, et cependant, la malade est obnubilée, somnolente, semi-comateuse ; ses lèvres sont fuligineuses ; quelques vomissements, aqueux, puis bilieux se produisent ; une diarrhée abondante apparaît. Surtout, symptôme qui domine nettement le tableau clinique, il existe, sans aucun autre signe pulmonaire, une dyspnée assez particulière : les respirations sont amples et très profondes, sans pause nette, cependant, après l'inspiration ni l'expiration, sans accélération de rythme, bien au contraire.

Cette dyspnée *sine materia* fait immédiatement penser à une dyspnée toxique en rapport avec l'administration du salicylate de soude, et on cesse aussitôt ce médicament. Le type respiratoire, si particulier, l'odeur chloroformique de l'haleine orientent vers un état d'acidose : le perchlo-

rure de fer ajouté aux urines leur donne une coloration violet très foncé en rapport avec l'élimination du salicylate de soude, mais les réactions d'Imbert et de Lieben sont intenses et montrent la présence de quantités importantes de corps cétoniques : il s'agit donc d'une acido-cétose. Le pH urinaire est à 4,5 et reste à ce taux extrêmement bas après administration buccale de 4 grammes de bicarbonate de soude ; le taux de l'ammoniaque urinaire est nettement augmenté. Enfin, la réserve alcaline, très abaissée, à 24,8, montre l'importance de l'acidose. Néanmoins le rapport érythro-plasmatique

$$\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}} = \frac{1,69}{3,42} = 0,49$$

apparaît normal. Il y a 0 gr. 30 de salicylate de soude par litre de sérum.

Le lendemain, l'état de la malade semble toujours des plus alarmants : l'état semi-comateux, la respiration ample et profonde persistent. Les urines sont toujours riches en corps cétoniques ; elles sont toujours très acides et l'ingestion de bicarbonate de soude ne fait pas sensiblement varier leur pH (qui, de 4,6, passe seulement à 4,7). La malade reçoit dans la journée, une dizaine de grammes de bicarbonate de soude, 5 cc. de sérum glucosé, et, le 20 octobre, son état s'est sensiblement amélioré : elle est plus présente et commence à répondre aux questions qu'on lui pose, mais il persiste toujours une amplitude anormale de la respiration, bien que ce trouble se soit, lui aussi, atténué ; l'examen des urines montre la persistance de l'élimination du salicylate de soude, mais leur richesse en corps cétoniques diminue nettement ; elles sont toujours très acides, leur pH est à 4,6, et l'ingestion de 4 grammes de bicarbonate de soude le fait à peine varier dans les heures

qui suivent de 1 unité de la première décimale (au lieu de 8 unités chez un individu normal). La réserve alcaline du plasma sanguin est remontée à 41,4 % ; le rapport érythro plasmatique

$$\frac{\text{Chl. glob.}}{\text{Chl. plasm.}} = \frac{1,49}{3,42} = 0,435$$

s'abaisse ; malgré une oligurie marquée, il n'y a que 0 gr. 50 d'urée sanguine ; le taux du salicylate du sérum s'est abaissé à 0 gr. 15 par litre.

Sous l'influence de la médication bicarbonatée (4 grammes par voie buccale et 6 grammes par voie rectale dans 500 à 1.000 cc. de sérum glucosé), l'état de la malade s'améliore de jour en jour : sa torpeur disparaît peu à peu, sa respiration redevient normale ; l'acidité urinaire s'abaisse (pH urinaire à 5 le 21 octobre, à 5, 4 le 22, à 6,2 le 23), et il n'y a plus de corps cétoniques dans l'urine ; la réserve alcaline revient à la normale (63,3 % le 23 octobre). Le rapport chloré

$$\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}} = \frac{1,35}{3,42} = 0,40$$

s'abaisse encore. Mais ce n'est que le 23 octobre que la résistance à l'alcalinisation des urines disparaît et que l'ingestion de 3 grammes de bicarbonate de soude est suivie d'une élévation nette de leur pH (de 6,2 à 7,4).

Mais au fur et à mesure que disparaît l'imprégnation de l'organisme par le salicylate de soude, on voit la fièvre reprendre : le 22 octobre, il n'y a plus que 0 gr. 08 de salicylate par litre de sérum et la température est à 38° ; le 24, on ne trouve plus de salicylate dans les urines et la température monte à 38°6 ; les jours suivants, elle va osciller au voisinage de 40°. On se décide alors à reprendre

l'administration du salicylate de soude, mais à doses prudentes et en y associant une quantité de bicarbonate de soude suffisante pour maintenir l'alcalinité des urines. La fièvre semble résister à cette reprise de la médication salicylée et, étant donné l'absence de nouvelle localisation articulaire, l'absence de modification des signes cardiaques, on multiplie les hémocultures : mais la malade finit par avouer que, alarmée par les accidents précédents, elle ne prend en réalité qu'une quantité minime de salicylate de soude. On recourt alors à l'injection quotidienne intraveineuse de 2 grammes de ce médicament, et, dès le deuxième jour, la température descend à 38° ; dès le troisième, elle est revenue à la normale.

Une des hémocultures, celle du 30 octobre, pousse et révèle la présence dans le sang d'un bacille mobile, Gram négatif, que les milieux spéciaux et l'agglutination par les sérums spécifiques permettent d'identifier comme étant un paratyphique B.

M. le Dr Lévy-Bruhl, qui veut bien se charger de ces examens bactériologiques, constate en outre que ce microbe est virulent pour le cobaye et la souris et que sérum de la malade qui n'agglutine à 1/50 ni le typhique, ni le paratyphique A, agglutine à 1/100 aussi bien son propre germe qu'un para B de collection.

Il est important de noter qu'il n'y a ni splénomégalie, ni taches rosées, et que la seule manifestation clinique en rapport avec cette bactériémie est l'existence d'une cystite purulente qui cède assez vite à un traitement banal. L'ensemencement des urines pratiqué à deux reprises donne une culture pure d'un germe ayant tous les caractères du bacille trouvé dans le sang.

La malade sort de l'hôpital le 30 novembre 1930, gar-

dant comme séquelle la double lésion mitrale, qui s'est constituée au début de son hospitalisation ; elle est apyrétique depuis une quinzaine de jours, ayant encore fait vers le 15 novembre une recrudescence fébrile, rapidement jugulée par la médication salicylo-alcaline.

* * *

Nous ne retiendrons de cette observation que les données concernant l'acidose salicylée :

Comme on le voit, il s'agit d'une jeune rhumatisante de 19 ans soumise au traitement salicylé (associé pendant les 5 premiers jours seulement à un traitement bicarbonaté à dose égale) ; elle présente au quinzième jour un état spécial caractérisé par un demi-coma, une respiration à type de Kussmaül. Les urines sont très acides, leur pH est à 4,5 et restera longtemps à un chiffre bas, malgré l'administration de doses élevées de bicarbonate de soude donné à titre thérapeutique. La recherche méthodique des corps cétoniques dans les urines se montre positive.

La baisse de la réserve alcaline est marquée, atteignant 24,8 vol. %.

En conclusion, tous ces résultats concourent à porter le diagnostic d'acido-cétose qu'un examen général minutieusement conduit et l'absence de sucre dans les urines permettent d'attribuer au traitement salicylé, à l'exclusion de toute autre cause pathologique.

ÉTIOLOGIE

Un premier point sur lequel nous croyons devoir insister est la rareté relative des observations d'acidose salicylée.

Peut-être cette rareté explique-t-elle, pour une part, l'oubli dans lequel l'acidose salicylée semble être tombée depuis les travaux de Langmead, et le fait que sa réalité ait même pu être contestée.

Si les observations retrouvées dans la littérature sont peu nombreuses, on remarque toutefois qu'elles intéressent, le plus souvent, des enfants, fait d'autant plus étonnant que, depuis Archambault (1878), on admet leur grande tolérance au salicylate. Le malade de Lees est un jeune rhumatisant âgé de 5 ans; les 7 observations de Langmead concernent, toutes, des enfants de 4 à 10 ans. Dans un cas resté inédit observé par Boulloche et H. Bénard, il s'agit également d'un enfant.

Plus rarement ce sont, des adultes, il semble alors que le sexe féminin soit plus volontiers atteint, autant que le nombre restreint d'observations nous permette de tirer des conclusions. L'observation de MM. P. Halbron, H. Bénard et F. P. Merklen, que nous avons reproduite précédemment concerne une rhumatisante

agée de 19 ans ; un autre cas observé par ces auteurs intéresse une femme de 55 ans, atteinte de sclérose en plaque.

Si la cause de l'acidose est mal connue il semble toutefois qu'il y ait certains facteurs favorisants.

On s'est demandé si, dans une certaine mesure, la voie d'introduction du médicament n'intervient pas dans l'apparition des accidents.

Si, dans les cas de Lees et de Langmead le salicylate est administré par voie buccale, dans ceux concernant les deux adultes, les voies rectale et intra-veineuse sont employées.

Doit-on incriminer, par ces deux dernières voies, l'absence d'alcalins associés ? Il semble indéniable que le défaut d'addition de bicarbonate au salicylate soit un facteur favorisant de l'acidose. Sur les 8 cas de Langmead — où seule la voie buccale est employée — 4 sujets reçoivent le salicylate pur ; dans les autres cas, le bicarbonate est ajouté en quantité peut-être insuffisante ; pourtant, dans un cas de Langmead, l'administration alcaline en quantité double de celle du salicylate n'évite pas les accidents d'acidose.

L'intensité du traitement intervient probablement dans l'apparition de l'acidose ; les doses élevées doivent la favoriser ; pourtant, 1 gr. de salicylate de soude par jour, dose faible pour un enfant de 5 ans, a suffi à déterminer l'acidose dans le cas de Lees. Quincke et Langmead insistent davantage sur l'administration prolongée du salicylate, voyant là une cause d'accumulation médicamenteuse dans l'orga-

nisme ; de fait, dans le cas précité, le jeune malade a été soumis à ce traitement modéré, pendant une durée de 10 semaines.

Quel que soit l'intérêt des facteurs que nous venons d'envisager, une large place doit être faite à la susceptibilité particulière de chaque malade ; l'apparition

Cas	Sexe	Age	Dose de salicylate administrée dans les 24 heures précédant le début de l'acidose	Dose totale de salicylate administrée avant l'apparition de l'acidose	Durée du traitement salicylé	Dose totale de bicarbonate administrée avant l'apparition de l'acidose	Mortalité
1	m.	5 ans	20 grains	1.400 grains	10 semaines	Rien	+
2	m.	7 ans	120 grains en 6 doses puis 60 grains	210 —	3 jours	double de celle du salicylate	
3	f.	7 ans	150 —	400 —	3 —	300 grains	+
4	f.	6 ans	60 —	240 —	4 —	120 —	
5	f.	7 ans	240 —	360 —	36 heures	480 —	
6	m.	10 ans	60 —	140 —	4 jours	Rien	
7	f.	4 ans	20 —	360 —	5 —	Rien	
8	f.	8 ans	160 —	580 —	5 —	Rien	

1 grain = 0 gr. 05 de sal. de Na environ.

1 gramme = 20 grains de sal. de Na environ.

des signes d'acidose, leur sévérité hors de proportion avec la dose médicamenteuse varient d'un individu à l'autre. Quincke, Langmead et Delore signalent cette *idiosyncrasie*, Hanzlick la retrouve d'ailleurs pour tous les accidents salicylés.

Peut être doit-on invoquer cette sensibilité spéciale, variable selon les sujets, pour expliquer les opinions contradictoires des auteurs ; les uns niant, malgré

l'emploi de doses toxiques l'acidose salicylée ; les autres, au contraire, accusant cette acidose de tous les accidents d'intolérance au salicylate de soude.

Le tableau précédent résume les principaux éléments des observations de Lees (cas 1) et de Langmead (cas suivants).

ÉVOLUTION CLINIQUE GÉNÉRALE

Nous avons vu dans quelles conditions étiologiques apparaissait l'acidose salicylée.

Sans aucun rapport avec l'état rhumatismal qui peut être en voie d'amélioration surviennent les premiers signes d'acidose.

Une torpeur progressive s'installe d'abord entrecoupée par du délire, de l'agitation, parfois des vomissements. Elle peut aller jusqu'au coma profond, mais sans signes de localisation, sans hémiplégie.

La température est aux environs de la normale, parfois au-dessous.

Le symptôme le plus caractéristique est la dyspnée décrite pour la première fois par Quincke. Elle est remarquable par sa profondeur et son amplitude. Selon Quincke et contrairement aux autres auteurs, son rythme est légèrement accéléré. Cette dyspnée, type Kussmaül, évoque l'état acidotique du diabète.

Pour compléter les analogies avec le coma diabétique, l'haleine et les urines rappellent l'odeur chloroformique. Les urines, très acides, sur lesquelles on vérifie immédiatement l'absence de sucre, contiennent des corps cétoniques en abondance. La réaction de

Gerhardt, au perchlorure de fer, pour la recherche de l'acide diacétique, est masquée par la coloration violette due au salicylate ; mais les réactions de Lieben et d'Imbert révèlent la présence de ces corps cétoniques. Du reste, il suffit de distiller l'urine pour séparer ces corps du salicylate.

Cette acido-cétose est mesurée par la baisse de la réserve alcaline, baisse parfois très marquée et dont la courbe permettra de suivre la marche des accidents.

L'évolution dépend non seulement de la précocité du traitement alcalin et de l'interruption du salicylate, mais également de l'intensité même de l'acidose soumise à des facteurs que nous connaissons mal.

Dans les cas favorables, sous l'action alcaline, les signes vont s'amender en quelques jours ; la torpeur, la dyspnée diminuent progressivement d'intensité, les corps cétoniques disparaissent peu à peu.

Sous l'influence de la médication bicarbonatée suffisamment poursuivie, les urines finissent par s'alcaliniser en même temps que la réserve alcaline revient à son chiffre physiologique.

Par ailleurs, le rhumatisme articulaire aigu suit son cours, sans paraître influencé par l'intervention des accidents acidotiques.

Dans les cas défavorables, soit que l'acidose ait été méconnue, soit qu'elle ait résisté au traitement anti-acidosique, le coma devient de plus en plus profond, la réserve alcaline s'effondre et la mort survient en quelques jours.

Ainsi donc, le pronostic doit être réservé. Si dans

l'observation de MM. Halbron, H. Bénard et F. P. Merklen, rapportée précédemment, l'acidose salicylée, sous l'action de la médication alcaline, se termine par la guérison, dans le cas de Lees, par contre, intéressant un enfant de 5 ans et dans celui de Langmead, concernant un petit choréique de 4 ans, l'acidose aboutit à la mort.

S'il était permis de tabler sur les quelques observations publiées, il semblerait que le pronostic soit d'autant plus grave que le sujet est plus jeune.

DONNÉES PATHOGÉNIQUES

Justification de l'acidose.

L'acidose présente un caractère bien défini, tant clinique que biologique avec sa dyspnée de Küssmaul, la présence de corps cétoniques dans les urines, la baisse de la réserve alcaline ; tous signes la rapprochant singulièrement de l'acido-cétose diabétique.

Pourtant certains auteurs, Weil et Graubner, Odin, mettent sa nature acidosique en doute ; pour eux, il s'agirait plutôt d'une alcalose gazeuse due à une excitation initiale du centre respiratoire sous l'action spécifique du salicyle.

On sait, en effet, que l'abaissement de la réserve alcaline n'est pas nécessairement l'effet de l'acidose non volatile ; il peut être dû à une ventilation pulmonaire exagérée, d'ordre toxique, amenant une décomposition des bicarbonates avec libération des bases, autrement dit, une alcalose qu'en raison de son mécanisme, on appelle *alcalose gazeuse*.

Dans ces dernières années, Ambard et ses collaborateurs ont proposé, pour faire le départ entre ces deux interprétations possibles d'un abaissement de la réserve alcaline, l'étude du rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$.

Au cours d'une acidose non volatile, l'organisme ayant besoin de reconstituer sa réserve alcaline plus ou moins compromise, fait appel aux globules rouges; ceux-ci renferment, en effet, une certaine quantité de bases, mais qui ne peuvent pas quitter le protoplasme globulaire; toutefois ce même protoplasme globulaire devient capable, en cas d'acidose, de fixer les ions Cl du plasma lesquels libèrent une quantité d'ions Na qui redeviennent ainsi disponibles pour la reconstitution de la réserve alcaline. Ce processus qui a reçu diverses interprétations dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer, a, comme on le voit, pour conséquence un déplacement du chlore vers les globules rouges, déplacement qui avait déjà été observé *in vitro* par Hamburger.

A l'état normal, le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ a pour valeur 0,50 environ, correspondant à 1 gr. 75 de chlore par litre de globules pour 3 gr. 50 par litre de plasma. Il s'élève au cours des acidoses et pour Ambard cette élévation constituerait le critérium le plus certain d'une acidose.

En ce qui concerne l'observation de MM. P. Halbron, H. Bénard et F.-P. Merklen, tandis que la réserve alcaline s'abaisse à 24,8 vol. %, le rapport chloré a pour valeur $\frac{1,69}{3,42}$, soit 0,49, chiffre dans les limites physiologiques, ce qui, de prime abord, peut paraître défavorable à l'hypothèse d'une acidose.

A vrai dire, nous ne pensons pas qu'il faille attacher, au rapport chloré, une valeur trop absolue.

Il est exact que ce rapport subit dans les acidoses ou dans les alcaloses expérimentales à installation brusque des modifications dans le sens que laisse prévoir la théorie ; mais, appliquées aux problèmes complexes de la pathologie, ces modifications ne comportent pas une interprétation aussi simple.

En premier lieu, comme l'ont démontré MM. H. Bénard, J. Lenormand et F.-P. Merklen, le rapport chloré oscille quelque peu d'un individu à l'autre autour de sa valeur moyenne ; en outre « en dehors de l'action directe de l'intoxication acide ou alcaline, d'autres facteurs peuvent *indirectement* agir sur la quantité ou la répartition des bases bicarbonatées » montrant ainsi que le rapport chloré ne peut être un test de déséquilibre humoral, absolument fidèle.

Il convient, du reste, de remarquer que si, dans l'observation précitée, le rapport chloré était, initialement, à sa valeur physiologique, il a subi sous l'influence de la médication bicarbonatée, comme au cours des alcalinisations expérimentales, une diminution assez marquée puisqu'il est tombé à $\frac{1,49}{3,42} = 0,435$ avec une réserve alcaline à 41,4 vol. % et à $\frac{1,35}{3,42} = 0,40$ avec une réserve alcaline à 63,3 vol. %.

Au reste, d'autres arguments viennent plaider chez les malades que nous avons en vue, en faveur de l'acidose.

Les urines sont nettement *acides*, alors qu'elles devraient être alcalines si l'abaissement de la réserve alcaline était fonction d'alcalose ; dans le cas de

MM. P. Halbron, H. Bénard et F.-P. Merklen le *pH* urinaire est de 4,5 ; l'acidité des urines est mentionnée dans les observations de Langmead.

Bien plus, on trouve dans les urines les acides qui sont responsables, l'acide diacétique et l'acide β oxybutyrique, c'est-à-dire les mêmes acides que dans le coma diabétique.

Enfin corroborant ces arguments en faveur de l'acidose, les urines renferment une proportion élevée de sels ammoniacaux.

* * *

Reste à préciser si cette acidose est en rapport avec la médication salicylée ou si elle n'est pas sous la dépendance du rhumatisme lui-même, traité par le salicylate.

1° R. A. A. — Au siècle dernier, l'attaque de rhumatisme, pour certains auteurs, relevait d'une dyscrasie acide. Ils appuyaient leurs affirmations sur les modifications de la sueur et de l'urine (Estevenon, Marot, 1879), de la salive (Lépine), des épanchements péricardique (Charcot) et articulaire (Bouchard), qu'ils constataient au cours du rhumatisme articulaire. Les auteurs n'étaient, d'ailleurs, pas d'accord sur l'acide en cause :

Pour les uns, c'était l'acide urique contesté par Garrod et Parker qui ne le trouvèrent point augmenté dans le sang, pas plus que Bartels, dans les urines.

Pour Prout, Fuller (1852, 1868), Senator, l'intoxica-

tion acide était due à l'acide lactique, d'accord avec Lees et Poynton qui rendaient cet acide responsable de la dilatation du ventricule gauche.

Enfin pour Walter et Ryffel, l'acidose rhumatismale était due à la toxine d'un microorganisme inconnu du rhumatisme, formée en partie d'acide formique.

Quel que fut l'acide en cause, la conception de l'hyperacidité humorale persista longtemps et en 1894, Hanot admettait encore que « l'acidité des liquides de l'organisme dans le R. A. A. est hors de conteste » mais serait la conséquence et non la cause de l'affection.

De même en 1923, Danielopolu qui admettait cependant l'acidose salicylée pensait que celle-ci s'ajoutait à l'intoxication acide due au R. A. A.

Mais, grâce aux procédés modernes d'étude de l'équilibre acido-basique, Bezançon, M.-P. Weill et Ch.-O. Guillaumin démontrant l'absence de toutes modifications acides du sang des rhumatisants ne confirmèrent point cette conception de l'acidose rhumatismale.

L'idée de dyscrasie acide au cours du R. A. A., émise par les anciens auteurs, a néanmoins son intérêt. Il est curieux, en effet, de constater qu'en parlant de cette opinion, on opposa à cette acidose hypothétique un traitement bicarbonaté dès 1847 (Wright), c'est-à-dire bien avant l'introduction de l'acide salicylique auquel Striker en 1876 reconnaissait une action spécifique antirhumatismale.

La médication salicylée ne supplanta pas la thé-

rapeutique alcaline et nombreux furent les auteurs qui, comme Bouchard, autant pour respecter la théorie de l'acidose rhumatismale que pour obvier aux troubles d'irritation gastrique provoqués par les salicylés, associèrent le bicarbonate de soude au salicylate. On reconnaissait, d'ailleurs au bicarbonate l'avantage d'augmenter la solubilité de la fibrine, de l'empêcher de se déposer à la surface des valvules du cœur, d'augmenter la diurèse, de faciliter l'élimination de la *materus morbi* (Fuller). Le sang serait moins coagulable (Senator), les complications cardiaques plus rares (Furnival, Chambers, Sinclair (1880), etc.).

Ce furent Lees et Langmead qui, attirant l'attention sur l'acidose salicylée, donnèrent par là-même la véritable raison de l'association du bicarbonate au salicylate de soude.

2° *Salicylate de soude*. — Les recherches des auteurs modernes n'ayant pas permis de confirmer l'hypothèse d'une acidose rhumatismale, on est conduit à attribuer l'acidose à la médication salicylée elle-même.

Dans tous les cas cliniques d'acidose présentés précédemment et apparus au cours du rhumatisme, l'institution d'une médication salicylée d'intensité et de durée variables avait précédé l'apparition des accidents acidosiques. Ces mêmes accidents ont pu, du reste, comme nous le verrons plus loin, être reproduits, en dehors de la maladie de Bouillaud, par

l'administration, dans des conditions bien définies, de salicylate de soude.

Ces arguments à eux seuls sont suffisants pour mettre les accidents d'acidose observés au cours du R. A. A. sur le compte du traitement salicylé.

* * *

Quels sont les acides en cause ?

Différentes hypothèses ont été émises au sujet du radical en cause dans l'acidose salicylée.

Les uns, comme Danielopolu, Odin, accusent l'acide salicylique lui-même.

Pour Johnson et Dautrebande, le salicylate de soude n'interviendrait, en partie tout au moins, qu'indirectement, en amenant la production de grandes quantités d'acide lactique.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acidose salicylée est, en règle, une acido-cétose. La plupart des observations relatent l'abondance des corps cétoniques dans les urines. Il semble donc que ce soit par l'intermédiaire de l'acide diacétique et de l'acide β oxybutyrique que se trouve réalisé le déséquilibre acido-basique.

* * *

De quelle façon le salicylate de soude aboutit-il à une intoxication par les corps acétoniques ?

La question est encore actuellement mal élucidée. On a incriminé les troubles digestifs, en particulier

les vomissements dont l'action est bien connue comme facteur indirect d'acido-cétose.

En fait, les vomissements sont souvent signalés dans les observations d'acidose salicylée. Langmead insiste même sur leurs répétitions.

Mais il n'est pas certain qu'ils puissent expliquer à eux seuls, chez les rhumatisants traités, le déséquilibre acido-basique.

On peut alors se demander si le salicylate n'agirait pas par l'intermédiaire d'un trouble hépatique.

On sait, en effet, le rôle que M. M. Labbé attribue aux troubles hépatiques dans la genèse des acido-cétoses.

Cette hypothèse mérite d'être retenue en attendant que des constatations anatomiques, au cours de l'acidose salicylée, viennent la justifier.

* * *

Place de l'acidose dans les accidents salicylés.

Il convient de préciser les rapports de l'acido-cétose salicylée avec les diverses manifestations d'intolérance salicylée.

Delore (1925) et Danielopolu, Dimitriu et Béringer (1931) font rentrer tous les accidents de l'intoxication salicylée dans le cadre de l'acidose. Leur affirmation s'appuie sur des données cliniques et thérapeutiques ; chez tous les sujets ingérant de fortes doses de salicylate de soude sans bicarbonate associé, on peut voir

des troubles variés : délire, agitation, bourdonnements d'oreilles, nausées, vomissements, etc..., tous signes faisant défaut chez les malades qu'on alcalinise suffisamment.

Pourtant, il semble difficile d'attribuer à l'acidose certains symptômes comme les bourdonnements que l'on ne rencontre dans aucun état acidotique ; d'autre part, en ce qui concerne les vomissements, le fait de les éviter ou de les faire rétrocéder peut s'expliquer en dehors de l'hypothèse d'une acidose, par l'action sédative que le bicarbonate de soude exerce à l'égard des phénomènes d'irritation gastrique.

Par ailleurs, le bicarbonate, si l'on en croit Hermann, favoriserait l'élimination régulière du salicylate et peut ainsi, dans une certaine mesure, mettre à l'abri des accidents dus à sa rétention.

Chez 2 petits rhumatisants que nous avons pu examiner grâce à l'obligeance de M. Appert, la médication salicylée avait provoqué des troubles digestifs, en particulier des nausées et des vomissements sans que l'analyse des urines ait pu décélérer la présence de corps cétoniques.

Dans plusieurs cas d'intolérance salicylée, MM. H. Bénard et F.-P. Merklen n'ont constaté aucune anomalie de la réserve alcaline ou du pH urinaire.

Le délire salicylé ne rentre pas, non plus, obligatoirement dans le cadre des acidoses salicylées :

Nous sommes infiniment reconnaissante à M. Lesné de nous avoir communiqué l'observation d'un jeune rhumatisant de 7 ans qui, au cours d'un traitement

salicylé intense, partie par voie buccale avec adjonction de bicarbonate de soude, partie par voie intra-veineuse sans association alcaline, présenta un délire de quelques jours ; ce délire disparut par suppression de la médication salicylée. La réserve alcaline mesurée à deux reprises, une première fois au cours du délire, une deuxième fois, quelques jours après la rétrocession des accidents fut pour chaque détermination de 49,7 vol. %, c'est-à-dire se maintint à son chiffre physiologique.

Tous ces faits montrent que l'acidose ne représente qu'un point particulier dans le domaine beaucoup plus vaste de l'intolérance salicylée.

* * *

Idiosyncrasie.

Comparativement aux autres accidents provoqués par le salicylate de soude, l'acidose salicylée est d'une observation particulièrement rare.

Nous ne reviendrons pas sur ses conditions étiologiques.

Nous avons vu précédemment l'influence des doses élevées et surtout répétées de salicylate de soude, le danger de l'adjonction insuffisante de bicarbonate de soude, surtout lorsque le salicylate est administré autrement que par voie buccale.

Tous ces facteurs ont leur intérêt, mais on ne les retrouve pas toujours chez les rhumatisants atteints d'acidose, de même qu'ils peuvent exister sans qu'en

résulte obligatoirement un trouble de l'équilibre acido-basique.

Nous rappellerons que l'emploi de doses très élevées de salicylate n'a nullement déterminé chez les malades de Hanzlick et de ses collaborateurs de troubles acidotiques ; inversement, Langmead signale des cas d'acidose salicylée avec des doses médicamenteuses très petites.

Nous savons, d'autre part, que Langmead n'a pu éviter l'acidose malgré des quantités suffisantes d'alcalins tandis qu'un certain nombre de pédiâtres, négligeant la médication bicarbonatée, n'ont observé chez leurs rhumatisants aucun accident d'acidose salicylée.

Tous ces faits mettent en évidence la nécessité d'une prédisposition particulière pour l'éclosion des accidents acidotiques.

* * *

Expérimentalement l'acidose n'a été relevée au cours de l'intoxication salicylée que d'une façon assez irrégulière.

La plupart des auteurs ont obtenu avec des doses suffisantes de salicylate de soude des troubles dyspnéiques.

Germain Sée, étudiant les effets physiologiques du salicylate sur les animaux rapporte les travaux de Buss sur le lapin chez qui apparaît, après administration de doses toxiques, de la dyspnée avec ralentissement des mouvements respiratoires. Germain Sée, lui-même, confirme ces faits sur le lapin et le chien. Il

attribue cette bradypnée à une diminution de l'excitabilité des nerfs vagues du poumon, d'ou oxygenation insuffisante et excès de CO_2 dans le sang. Laborde introduisant le médicament par voie intra veineuse, chez le chien, constate au contraire une accélération respiratoire.

Quincke concilie ces faits différents en signalant au début de l'expérience une bradypnée bientôt suivie de polypnée. Ce n'est que peu de temps avant la mort que la respiration subit de nouveau un ralentissement, mais « toujours » le caractère d'amplitude et de profondeur existe.

Quant à la question de l'acidose au cours de l'intoxication expérimentale par le salicylate de soude, elle est, par contre, beaucoup plus discutée.

Toutes les espèces animales ne se prêtent pas également à l'étude de cette acidose.

On sait, en effet depuis les travaux de Epinger et Tedesko (1903) que les carnivores présentent une résistance particulière à l'intoxication acide, grâce à la formation à partir des protéiques de l'alimentation carnée, de l'ammoniaque nécessaire à la neutralisation des acides. D'ou ammoniurie abondante en cas d'attaque acide.

Dans les recherches poursuivies sur le chien en 1917, Scott, Thoburn et Hanzlick administrant par voie digestive des doses élevées de salicylate de soude n'ont obtenu aucune modification de la réserve alcaline ni du *pH* sanguin; plus tard, substituant à la voie digestive la voie intra-veineuse, Hanzlick cité par

Dautrebande) vit apparaître des convulsions chez ses animaux en expérience en même temps que la réserve alcaline diminuait et qu'augmentait dans le sang le taux de l'ammoniaque et de l'acide lactique.

Chez le chat, Johnson fait une étude minutieuse et, bien que ne trouvant pas de corps cétoniques dans les urines, par ailleurs très acides, l'auteur attribue la baisse de la réserve alcaline non à une alcalose gazeuse discutée par Odin, mais à une acidose.

Myers et Fergusson n'ont pas réussi davantage à faire apparaître des corps acétoniques dans le sang de leurs animaux intoxiqués.

Tout récemment, MM. H. Bénard et F.-P. Merklen soumettant des chiens à l'action de doses mortelles de salicylate de soude, ont vu se produire des troubles dyspnéiques sous forme de respirations rapides et superficielles sans que la réserve alcaline ait subi de modifications.

Comme on le voit, les expériences sur les carnivores n'apportent guère d'arguments favorables à la notion d'une acidose salicylée.

Les recherches sur les herbivores sont peut-être plus démonstratives.

Violle expérimentant chez les lapins, avec différents acides dont l'acide salicylique, rapporte des phénomènes comateux avec dyspnée très marquée, respiration ample et ralentie d'abord, accélérée ensuite : urines fortement acides.

Johnson reprenant cette étude avec le salicylate de soude est moins affirmatif que Violle ; il obtient des

résultats variables d'un sujet à l'autre. Ses animaux présentent souvent de la dyspnée qu'accompagne un abaissement de la réserve alcaline, mais le pH ne se modifie pas. Il n'y a de corps cétoniques ni dans le sang ni dans les urines.

Sur la chèvre, Ege et Henriquès réussissent à réaliser une acidose salicylée ; le pH du sang et des urines se déplace dans le sens acide, en même temps que les sels ammoniacaux augmentent dans les urines ; les auteurs signalent, en outre une élévation de la glycémie qui atteint le double du chiffre physiologique.

Chez l'homme, certains faits d'administration de salicylate de soude, à doses élevées et sans adjonction de bicarbonate de soude, ont la valeur de véritables expériences.

Scott, Thoburn et Hanzlick, chez leurs sujets soumis à des doses élevées de salicylate ont toujours vu le pH normal et la réserve alcaline voisine de son chiffre physiologique.

Par contre, Delore, en 1925, met sur le compte de l'acidose toutes les manifestations d'intolérance salicylée ; la dyspnée de Kussmaül est constante et l'acétonurie est un témoin fréquent.

Cette opinion est, en partie, confirmée par Danielopolu, Dimitriu et Béringer qui, traitant des rhumatisants par des doses massives de salicylate sans bicarbonate, voient non seulement la réserve alcaline s'abaisser de 38,5 à 27,1 (au bout de 3 jours de traitement), mais encore, le pH sanguin se déplacer de 7,3 à 7,2 tandis que les urines s'acidifient et que leur

pH descend de 6,2 à 4,4. Par contre, les auteurs n'y retrouvent que dans un cas des quantités dosables de corps cétoniques.

De leur côté, Myers et Fergusson ne trouvent pas de corps cétoniques dans le sang chez un homme et des quantités insignifiantes de ces substances chez un enfant.

Dernièrement, MM. H. Bénard et F.-P. Merklen étudiaient l'action du salicylate non additionné de bicarbonate de soude sur 4 malades atteintes de sclérose en plaque et chez qui, par conséquent, le traitement salicylé est indiqué.

Le salicylate est administré quotidiennement pendant une durée variant de 10 à 22 jours à la dose de 2 gr. par voie intra-veineuse et de 6 gr. par voie rectale ou buccale.

Trois malades supportent bien le traitement, les urines ne renferment pas de corps cétoniques, la réserve alcaline reste peu influencée.

La quatrième malade présente, par contre, le tableau typique d'une acido-cétose avec torpeur, dyspnée de Kussmaül, odeur chloroformique de l'haleine ; les urines contiennent des corps cétoniques ; la réserve alcaline initialement à 60, tombe au chiffre très bas de 29. On élimine la coexistence d'un état diabétique par l'absence de sucre urinaire et l'évaluation du taux de la glycémie qui atteint 0,87. La suppression du salicylate et l'institution d'une médication alcaline font rapidement disparaître ces troubles.

Les documents sont moins nombreux en ce qui

concerne les composés salicylés autres que le salicylate de soude.

Au cours de l'intoxication accidentelle par le salicylate de méthyle, Olmsted et Aldrich ont noté une respiration ample et profonde, un abaissement de la réserve alcaline, la présence de corps cétoniques dans les urines ; le taux de sucre sanguin s'éleva chez un enfant à 1 gr. 30 et chez un autre à 1 gr. 70, fait à rapprocher des travaux précédemment cités, de Ege et Henriquès, qui, chez la chèvre, signalent également de l'hyperglycémie.

TRAITEMENT

Nous n'insisterons pas sur le traitement préventif de l'acidose. La médication alcalino-salicylée massive, préconisée par Lees et Mackensie est admise par la plupart des praticiens dans le traitement du R. A. A.

Danielopolu et ses collaborateurs qui ont repris cette question précisent que le salicylate doit atteindre des doses allant de 10 gr. à 30 gr. par jour ; on aura soin d'y associer une quantité double de bicarbonate de soude. Les doses seront fractionnées et administrées d'une façon régulière. Ces auteurs insistent sur le régime qui sera surtout anticétogène : ils proscrivent la viande et recommandent les farineux et les sucreries pendant la médication salicylée. Enfin on évitera la constipation, cause d'accumulation médicamenteuse dans l'organisme.

Dès l'apparition des premiers signes d'acidose, la médication salicylée sera suspendue.

Le bicarbonate qui a été de tout temps le remède efficace contre l'acidose sera donné à doses élevées, mais il ne faut pas se dissimuler qu'il y a une certaine difficulté à faire accepter des doses considérables de bicarbonate de soude.

La malade de MM. P. Halbron, H. Bénard et F.-P. Merklen reçoit en moyenne 10 gr. de bicarbonate de soude par jour ; d'abord par voie buccale, puis partiellement par voie buccale (4 gr.), le reste par voie rectale.

Devant les difficultés que peut présenter la médication alcaline, on ne manquera pas de recourir à toutes les voies possibles. L'administration du bicarbonate par voie buccale est la plus simple, mais en cas d'intolérance gastrique on utilisera la voie rectale ou la voie intra-veineuse. Dans ce dernier cas, le bicarbonate est donné en solution à 4 %, solution stérilisée en vase clos pour éviter la transformation en carbonate.

Les recherches physiologiques ont montré que les hydrates de carbone favorisent la combustion des corps acétoniques tandis que les graisses et les albuminoïdes augmentent la quantité des corps acétoniques à comburer.

Aussi est-il indiqué de fournir aux malades acidosiques des hydrates de carbone.

Dans l'observation précitée, la malade reçoit ainsi du sérum glucosé d'abord par voie sous-cutanée, ensuite près de 1.000 cmc. en goutte à goutte rectal.

Etant donné les grandes analogies entre l'acidose salicylée et l'acidose diabétique, il serait peut-être intéressant d'associer à l'administration du glucose de petites doses d'insuline.

On sait, en effet, que l'insuline est capable de réduire l'acido-cétose, non seulement en redressant le méta-

bolisme des hydrates de carbone mais peut-être aussi en exerçant sur celui des corps cétoniques une action directe.

Nous n'avons pas trouvé d'observations d'acidose salicylée dans lesquelles le traitement insulinique ait été tenté. Cet essai thérapeutique présenterait peut-être un certain intérêt.

De toutes façons, au cours du traitement de l'acidose salicylée, on ne manquera pas de suivre les effets de la thérapeutique par la mesure de la réserve alcaline, la recherche quotidienne des corps cétoniques, par les modifications de l'ammoniurie et du pH urinaire.

Les renseignements fournis par ces différentes recherches pourront donner d'utiles indications pronostiques. Nous rappellerons à ce point de vue que si le traitement a généralement une action heureuse sur l'acidose salicylée, il n'en est pas toujours ainsi et Langmead a vu, dans certains cas, l'acidose évoluer vers la mort malgré une alcalinisation massive de l'organisme.

CONCLUSIONS

Nous retiendrons de cette étude les points suivants :

1° On peut voir survenir, au cours du traitement salicylé, des accidents caractérisés par de la torpeur, une dyspnée de Kussmaül accompagnée d'un abaissement marqué de la réserve alcaline. Ces manifestations qui rappellent de très près celles du coma diabétique, sont en rapport avec une *acido-cétose* ainsi qu'en témoigne l'examen des urines.

2° L'acidose salicylée a surtout été observée chez les enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu et soumis à un traitement intense et prolongé par le salicylate de soude. L'insuffisance de la médication alcaline associée est également un facteur favorisant important. Toutefois ces conditions n'existent pas d'une façon constante dans l'acidose salicylée et il semble qu'il faille faire intervenir *une susceptibilité particulière et individuelle*.

3° L'évolution de l'acidose dépend de la précocité d'interruption du salicylate de soude et de l'intensité d'alcalinisation de l'organisme. Dans quelques cas

malgré une thérapeutique bicarbonatée intensive, l'évolution s'est faite, cependant, vers la mort.

4° Contrairement à l'opinion de certains auteurs, cette acido-cétose ne semble pas devoir englober la totalité des phénomènes d'intolérance et d'intoxication salicylées.

5° Conformément à l'opinion de Langmead, le salicylate de soude ne doit toujours être donné qu'associé à une dose double de bicarbonate de soude.

6° Chez tout rhumatisant soumis à un traitement salicylé intense, on ne manquera pas de surveiller étroitement la réserve alcaline, le pH urinaire, l'ammoniurie et la présence éventuelle des corps cétoniques. Ces recherches pourront, sans doute, permettre de dépister l'acidose avant l'apparition de la respiration de Kussmaül et d'instituer en temps opportun la thérapeutique nécessaire.

Vu : le Président de la thèse,
BAUDOUIN.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOZAN. — *Précis de thérapeutique*, 1903, p. 376.
- BÉNARD (H.). — Recherche alcaline. Aperçu d'ensemble (Extr. des probl. actuels de la path. méd., 1934).
- BÉNARD (H.), LENORMAND (J.) et MERKLEN (F.-P.). — Etude comparative des variations du chlore et du Na sanguins dans l'acidose rénale (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 juin 1929).
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Acidose salicylée (*Soc. de Biol.*, 27 juin 1931).
- BEZANÇON (F.), WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Le sang dans le R. A. A. (*Ann. de Médecine*, 1926, p. 206).
- BEZANÇON (F.) et WEIL (M.-P.). — Spécificité du sal. de Na. Traitement de la crise de R. A. A. (*Ann. de Médecine*, p. 225).
- BONCOURT. — Contrib. histor. expérim. et clin. à l'étude de la thérap. du R. A. A. (Thèse de Lyon, 1904-1905, n° 164).
- BOOTS et CULLEN. — The Hydrogen ion concentration of joint exsudate in rhumatic fever and other (*Journ. of exp. med.*, t. XXXVI, 1922, p. 405).
- CAUSSADE et TARDIEU. — Médication salicylée (*Prat. méd. illustrée*, 1931).
- CAUSSADE. — Méd. du sal. de Na dans le R. A. A. (*Art médical*, 1930, p. 22-25).
- CULLEN. — *Journal of biol. chem.*, 52, 1922, 501.

DAUTREBANDE. — Les échanges respiratoires au niveau des poumons et des tissus, p. 139.

DELORE. — Salicylate et acidose (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259).

— Acidose rénale, acidose diabétique (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 novembre 1927 ; 5 décembre 1924).

DENIS et MEANS. — The infl. of sal. on metabol. in man. (*J. of pharm. and exp. therap.*, 8, 273, juin 1916).

DANIELOPOLU. — Traitement du R. A. A. par les doses massives du sal. (*Pr. méd.*, 15 décembre 1923, p. 1045).

DANIELOPOLU, DIMITRIU (C.) et BERINGER (C.). — La méth. salicylo-alcaline dans le traitement du Rh. poly-art. aigu (*Presse médicale*, 10 juin 1931, p. 852).

EGE et HENRIQUÈS. — Rech. sur la concentr. du sang en ions H après ingestion d'acides ou de bases... (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, 389).

EHRMANN. — *Munch. Med. Woch.*, 1907, n° 52.

GILBERT, COURY et BÉNARD (H.). — Inject. intra-vein. de sal. de Na dans le R. A. A. (*C. R. biol.*, 23 juillet 1921, p. 421).

HALBRON, BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.). — A propos d'un cas de R. A. A. acido-cétose salicylée (*Soc. méd. des Hôp.*, 1932, n° 32).

HALDANE. — *Journ. of physiol.*, 55, 1921, 265.

HANOT. — Considérations sur le R. A. A. (*Presse méd.* 2 juin 1894).

HANZLICK. — A study of the toxicity of the sal. (*J. A. M. A.*, 60, 1913-A, p. 957).

— The Salicylates (*J. ph. exp. therap.*, 1917-1918, t. 10, p. 461).

HANZLICK, DE EDS et TAINTS. — Blood and sympt. changes following i.-v. administr. of variety of agents and solutions (*Arch. int. med.*, 36, 447, oct. 1925).

- HANZLICK, SCOTT et THOBURN.. — The salicylates (*J. ph. exp. therap.*, 1917, t. 9, p. 347).
- HUCHARD et FIESSINGER (Ch.). — Thérapeutique en 20 médicaments.
- JOHNSON. — Question of acidosis following adm. of sal. (*J. A. M. A.*, 94, 15 mars 1930, p. 784).
- JOHNSON et HANZLICK. — The salicylates (*J. pharm. exp. therap.*, 1929, p. 319).
- KEETON. — Ammonia excretion... (*Journ. of biol. chem.*, 1921, v. 49, n° 2).
- LABBÉ (M.). — Acidose diabétique et son traitement (*Monde méd.*, 15 avril 1927).
- Acidose et abcès du foie (*Presse méd.*, 5 février 1910 ; *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 25 mai 1912 ; 5 juillet 1912).
- LABORDE. — De l'action physiôl. du sal. de Na (*S. de l'Ac. de Méd.*, 3 juillet 1877).
- LANGMEAD. — Salicylate poisoning in children (*Lancet*, 30 mai 1906, p. 1822).
- LEGRAIN et BADONNEL. — *J. A. M. A.*, 78, 1140, 15 avril 1922.
- LESNÉ. — Le sal. de Na en inj. intra-vein. chez l'enfant (*Soc. de Péd.*, XX, 1922, p. 201).
- LYON. — Clinique thérapeutique.
- MARTINET. — Les médicaments usuels, 1909, p. 411.
- MEYERS. — *J. A. M. A.*, 75, 1783, 25 décembre 1920).
- MYERS et FERGUSON. — Action du sal. sur l'acétone sanguin (*J. pharm. exp. therap.*, 35, 1929, p. 313).
- ODIN. — Is salicyl poisoning an acidosis ? (*Acta méd. Scand.*, n° 50, 1932, p. 177).
- OLMSTED et ALDRICH. — Acidosis in methyl salicylates poisoning (*J. A. M. A.*, 90, 1438, 1928, 5).
- QUINCKE. — Salicylsäure dyspnoe (*Berl. Klin. Woch.*, 1882, n° 47, p. 709).

- ROBIN. — *Traité de thérapeutique.*
- ROCH. — Probl. de l'insuffis. hépatique et de l'épr. du sal.
(*Rev. méd. de la Suisse romande*, 1922, n° 5,
p. 291).
- SCOTT, THOBURN et HANZLICK. — The salicylates (*Journ.
pharm. exp. therap.*, 1917, t. 9, p. 217).
- SÉE (G.). — De l'ac. salicylique et du sal. (*Bull. de l'Ac.
de Méd.*, 26 juin 1877).
- SLYKE et CULLEN. — *Journ. of biol. chem.*, 30, 1917, 289.
- SOLLMANN. — *A manual of pharmacology*, 4^e éd.
- THOBURN et HANZLICK. — The salicylates (*J. of biol.
chem.*, 23, 1915, 163).
- TOUBIANA. — Idées actuelles sur l'acidose (Th. Tou-
louse, 1920, n° 21).
- VEIL et GRAUBNER. — *Arch. auf exp. path. u pharm.*,
117, 1926, 209.
- VIOLLE. — Rech. expér. sur l'acidose (Th. Paris, 1909,
n° 197).
- WALTHER. — *Arch. exp. path. u pharm.*, 8, 1877, 148.
- WEIL (M.-P.). — L'acidose (*Monde médical*, 15 mai 1924,
p. 349).
- WIDAL. — Article R. A. A. (*Traité Brouardel*, Gilbert,
Thoinot, fasc. 8, 1906).
- ZUNZ. — *Eléments de pharmacodynamie spéciale.*

